



TITLE:

過 Insulin 症を伴うラ氏島腫瘍について : 治験例を中心として

AUTHOR(S):

箱田, 允昭; 松本, 浩生; 中塩, 昭三; 福田, 吉太郎

CITATION:

箱田, 允昭 ...[et al]. 過 Insulin 症を伴うラ氏島腫瘍について : 治験例を中心として. 日本外科宝函 1965, 34(5): 1367-1380

ISSUE DATE:

1965-09-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/206521>

RIGHT:

症 例

過 Insulin 症を伴うラ氏島腫瘍について

治験例を中心として

大阪赤十字病院外科

箱 田 允 昭, 松 本 浩 生, 中 塩 昭 三

大阪赤十字病院内科

福 田 吉 太 郎

〔原稿受付 昭和40年7月3日〕

A Case of Functioning Islet Cell Adenoma of the Pancreas Treated Successfully by Surgery

by

MITSUAKI HAKODA, HIROMI MATSUMOTO, SHOZO NAKASHIO
and KICHITARO FUKUDA

From the Surgical Division of the Osaka Red-Cross Hospital

A 53-year-old male was admitted to our hospital because of episodes of syncope in early morning or after exercise.

Functioning islet cell tumor was diagnosed on the basis of the results of increased level of blood insulin ($0.81 \text{ m}\mu/\text{cc}$) and decreased level of fasting blood sugar ($32 - 46 \text{ mg/dl}$).

At operation, a tumor with the size of $13 \times 10 \times 9 \text{ mm}$ was found in the tail of the pancreas and distal single pancreatectomy was performed.

Histologically, the tumor was β -cell adenoma and the insulin content of the tumor was $5,329 \mu/\text{g}$ in contrast to $1.248 \mu/\text{g}$ of the surrounding tissue.

The postoperative course was excellent and the patient has been perfectly free from hypoglycemic attack.

Blood sugar regulating mechanism has returned to normal since 10 months after the operation.

緒 言

ラ氏島腫瘍は、1902年 Nichollas が剖検で記載したことに始まるが、当時ラ氏島腫瘍とその臨床像との関係は明らかにされていない。これは、Langerhans (1869) が膵島細胞を発見してから33年後のことである。

ラ氏島の機能は、1922年 Banting & Best による Insulin の発見を契機として、研究の明確な糸口が見出されている。1924年 Harris は、Insulin の異常分泌によつて起る低血糖発作の存在を想定して、Hyperinsulinism の概念を提唱している。1927年 Wilder は、ラ氏島腫瘍と過 Insulin 症の密接な関係を明らかにし、新しい疾病単位を確立している。彼は、意識消失と痙

撃発作を繰返した症例を剖検して、肝に広範な転移を来したラ氏島癌を発見し、更にこの癌組織からInsulinの活性を確認して、この臨床症状は膵島β細胞の悪性変化に基因するものであらうと結論している。

1929年 Howland 等は、低血糖を惹起するラ氏島腫瘍に対して初めて外科的に腫瘍の剔出を行ない、発作を消失せしめることに成功して、臨床的基礎を確立している。

一方わが国におけるラ氏島腫瘍に関する報告は、1933年三宅の剖検例に始まり、1936年には棟方、楠により腫瘍の剔出が行なわれ、その腫瘍組織よりInsulinの増量が実証されている。最近では、木谷内科或は沖中内科より過Insulin症に関する優れた綜説も記載され、ラ氏島腫瘍の臨床はほぼ体系を整えるに至っている。しかし、ラ氏島腫瘍による過Insulin症は、内因性Insulinの増加に基因する特異な病態で、その病態生理面或は臨床面にもなお興味ある種々の問題を残している。更に膵島腫瘍には、このような内分泌活性腫瘍のほか非活性腫瘍も多く、又 Zollinger-Ellison 症候群等多くの問題を残している。

最近、われわれは、術前にラ氏島腫瘍による過Insulin症の診断を下し、手術所見、組織学的所見、更に腫瘍組織のInsulin増量の実証等より、この診断を確定し、術後完全に低血糖症状より開放された症例を経験したので報告し、これを中心に文献的考察を加えて見る。

症 例

患者：古「栄」，53才，男子。

主訴：意識喪失発作。

家族歴：特記することはない。

既往歴：特記することはない。

現病歴：5年前（昭和34年5月），朝食を摂らずに山へ「カヤ」を刈りに行つたが、途中で強い空腹を感じ、発汗と共に全身倦怠感に襲われて、路上に倒れている。この時は、パン3コを食べて、約30分後に元気となつている。約4年前（昭和35年）より、仕事に精を出した時、急に甘い物が食べたいことがあり、その際に無理に仕事を続けたり、食餌が遅れたりすると異常発汗と共に全身倦怠、脱力感が襲つて来るようになる。又その頃より、食後2時間で空腹を感じるの、次第に多食となり、肥満の傾向になつている。

1年前（昭和38年春）より、朝家族が起しに行くと返事はするが、なかなか起きてこない、早朝の嗜眠状

態が屢々起るようになってい。本人はこの時の様子を、空腹感、脱力感が強い、起き上がることが出来ない」と述べている。半年前より、倦怠感、脱力感に加えて、早朝に複視及び口唇、舌尖、四肢にシビレを感じるようになってい。しかし、このような異常感覚は食後30分で、跡形なく消失している。

入院10日前（昭和39年6月21日），朝，家族が呼びに行つたが、なかなか起きて来ない。数回の催促でやつと起床したが、無表情に部屋の中をノロノロと歩きまわり、意味もなくニヤニヤ笑い、口をつばめたり、膨らませたりしている。質問に対して返答はするが、いかにも面倒そうに、ゆつくり応答をしている。家族の奨めにより食卓に向つたが、茶碗を持ち上げることが出来ず、転倒して、そのまま朦朧状態となつている。食餌を口に入れてもらつて食べて、約30分後に意識が明瞭となつているが、その間の事は全然記憶していない。翌早朝にも同様な嗜眠、朦朧状態、記憶の喪失を来しており、入院迄に計3回の発作を起している。しかし、このような発作は、何れの場合も食餌を摂ることにより、跡形なく消失している。

入院時所見

体格中等、栄養良好、皮膚に浮腫、発疹、色素沈着等は認めない。脈搏80、緊張良好、血圧130/80、眼球及び眼瞼粘膜に貧血、黄疸は認めない。頸部リンパ節は腫大せず、心肺に異常を認めない。腹部は皮下脂肪に富んでいるが、平坦で、肝、脾、腎は触知しない。神経学的所見としては、脳神経領域に異常はなく、腱反射は正常で、病的反射は認められない。

発作時所見

夜間の糖摂取を中止したり、検査目的のため、早朝より絶食を行なわしめると、容易に発作を誘発することが出来る。

発作時の状態は、異常の発汗とともに、顔面はやや蒼白となり、その表情は緩慢となつている。了解は鈍り、「ハイ」とか「イエエ」とか簡単な応答はするが、如何にも面倒そうに、且つゆつくりと返答している。そのうち、不安気味となり、周囲を見廻して、ニヤニヤ微笑し、口をすばめたり、膨らませたりするようになる。ついで、次第に軀間を屈げたり、捻つたり多動状態となり、趾指にアテトーゼ様運動を認めるようになる。このような状態でも、或る程度、医師の命令を聞き、四肢の不随運動を中止するように命ずると、一時的に中止することが出来、砂糖水を飲むように命ずると、これを飲むことが出来る。

糖を与えてからは、次第に安静となり、表情は軟化し、約30分で意識ははつきりしてくる。しかし、3～4時間にわたる完全な逆行性健忘を起している。

検査所見

1) 一般検査所見 (表 1)

血液像、尿、尿、血液化学、肝機能、膵機能、腎機能、胸部X線、心電図等に異常は認めない。血清無機物は、早朝空腹時ではK値の低下及び無機磷の上昇を認めるが、食後は血糖値の回復とともに、K値は正常に、無機磷は相変らず高値を示している。胃液検査は低酸性を示している。腰椎穿刺では、圧はやや低いが髄液所見は正常で、そのワ氏反応は陰性である。眼所見では、眼底に動脈硬化性変化を認める。自律神経機

能検査では、Mecholyl Test はS型で交感神経過反応型である。内分泌機能検査では、基礎代謝率、Thorn氏試験、Robinson-Power-Kepler 試験、尿中17-KS、尿中17-OHCS、トルコ鞍計測等何れも正常である。

脳波検査は、非発作時では、全般に電位が低い、特に異常波は出現していない。次に発作時の血糖値と異常脳波に就て述べてみる。絶食18時間では、血糖値は30mg/dl 前後に低下し、軽度の嗜眠状態となっている。この時の脳波はα波に混じてθ波が両側前頭部誘導に連続的に出現するようになる。絶食20時間では、血糖値は28mg/dl となり、完全に低血糖発作状態となっている。この時の脳波は3～6 c/s の高電位徐波が、左右同期に、前頭部優位に全領域に群をなして出現し

表 1 入院時一般検査所見

△ 血液像				△ 肝機能検査			
R.	426 × 10 ⁴	Hb.	83%	GOT		27 u	
W.	8800	Tr.	16.1 × 10 ⁴	GPT		23 u	
出血時間			3分30秒	Al-P-ase (Bodansky)		3 u	
凝固時間			7分30秒	T-cholesterol		160 mg/dl	
△ 尿				TTT		2 u	
尿量	400～700ml	反応	アルカリ	ZTT		5.5 u	
蛋白	(-)	糖	(-)	BSP (45')		8 %	
ビリルビン	(-)	ウロビリノーゲン	(-)	△ 膵機能検査			
△ 尿				Diastase (Wohlgemuth)	血液	8 u	
潜血反応	(-)	虫卵	(-)		尿	16 u	
△ 血液化学				△ 腎機能検査			
血清蛋白分割				PSP	15'	30%	
T.	7.0g/dl	A/G	1.65		2°	70%	
AL	62.2%			濃縮試験 (最高比重)		1.033	
α ₁ GL	2.3%	α ₂ GL	6.5%	△ 腰椎穿刺			
βGL	9.8%	γGL	19.2%	初圧	90mmH ₂ O	終圧	70mmH ₂ O
RN			25.8mg/dl	採取液量			6cc
Urea N			12.0mg/dl	Queckenstedt 反応			(-)
血糖値 (空腹時)			32～46mg/dl	脊髓液	透明,	細胞数	2/3
△ 血清無機物				Nonne-Apelt (±)		Pandy	(+)
	早 朝	食後60分	Prednison 30mg	梅毒反応			(-)
	空腹時		負荷後空腹時	△ 自律神経機能検査			
血糖値	34mg/dl	93mg/dl	33mg/dl	Mecholyl Test			S型
Na	144mEq/L	150mEq/L	141mEq/L	△ 内分泌機能検査			
K	3.6 "	6.4 "	6.0 "	BMR		-13.5%	
Ca	4.9 "	4.5 "	5.1 "	Thorn's Test		90%	
Cl	113 "	113 "	113 "	Robinson-Power-Kepler-Test			
無機P	8.6mg/dl	18mg/dl	6.4mg/dl	第1操作	最大1時間尿	夜間尿	
△ 血清反応					160cc	335cc	
梅毒反応			(-)	第2操作	A = 62		
CRP			(-)	尿中17-KS		5.3mg/dl	
				尿中17-OHCS		9.5mg/dl	
				トルコ鞍レ線像		正常	

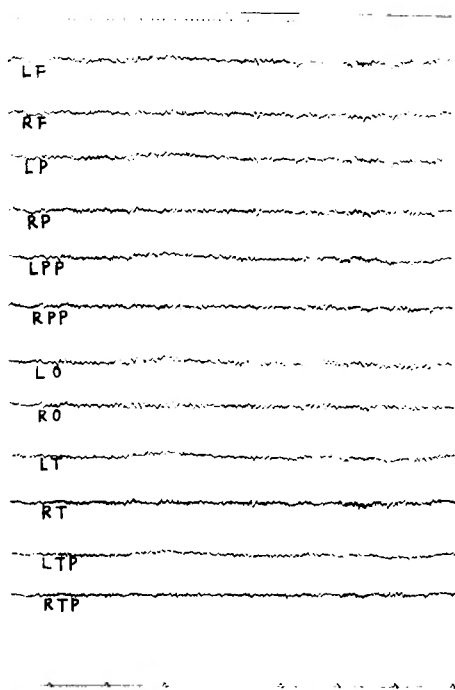


図 1 非発作時脳波

ており、更にこれに基線の動揺と思われる不規則なウネリが混入している(図1)。そこで50%葡萄糖40ccを静注してみると、注射後10~15分では、明らかに θ 波、 α 波及び低振幅速波が出現して来る。60分後では、意識も恢復し、脳波所見も正常に復している。

2) 諸種血糖検査所見

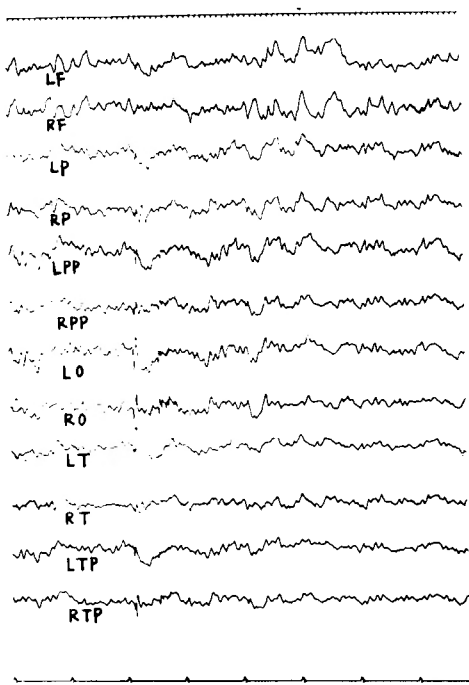
① 空腹時血糖値

血糖値の測定は、本症例ではすべてNelson-Somogyi法を用いた。早朝空腹時の血糖値は32~46mg/dlと著明に低下している。

② 絶食試験

前日午後3時以後は絶食せしめ、翌日早朝より血糖値を測定しつつ経過を観察してみると、午前9時半(絶食18時間)では、血糖値は36mg/dlと低下し、やや嗜眠状態となつている。午前11時半には、血糖値は28mg/dlと更に低下し、遂に低血糖発作状態に陥つている。午後0時半では、血糖値は37mg/dlとやや上昇している。そこで糖の経口投与を行なつて、30分後には意識は明瞭となり、血糖値は100mg/dlと上昇している(図2)。

③ 葡萄糖負荷試験



低血糖発作時脳波

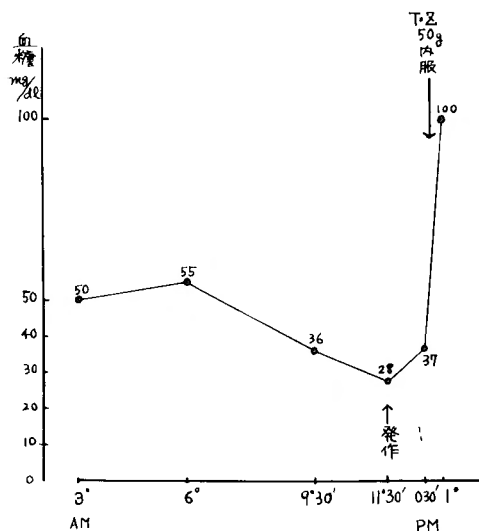


図 2 絶食試験における血糖値変動

経口投与法並に静注法により糖負荷試験を行なつた。経口法では、3時間値においても未だ前値に戻らず、静注法でも、60分値において前値に復しておらず、所謂糖尿病型の糖同化曲線を示している(図3)。

④ 血糖値日変動

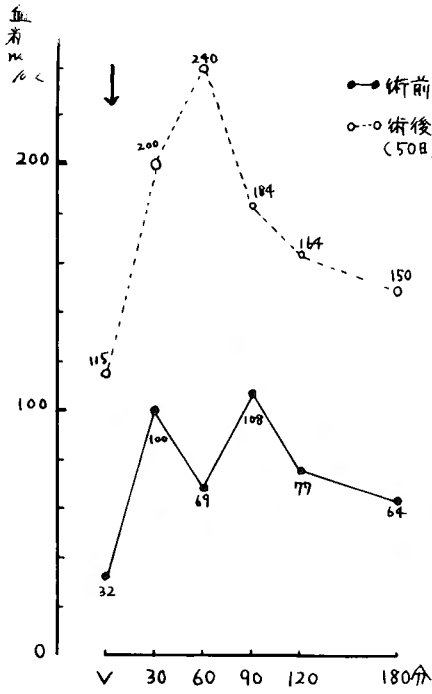
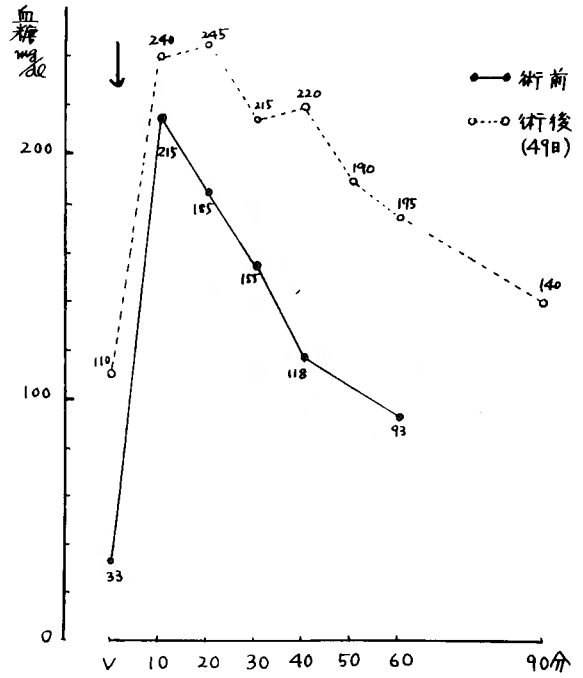


図3 術前、術後の糖負荷試験
(糖50g経口負荷)



術前、術後の糖負荷試験
(50%糖40cc静脈内負荷)

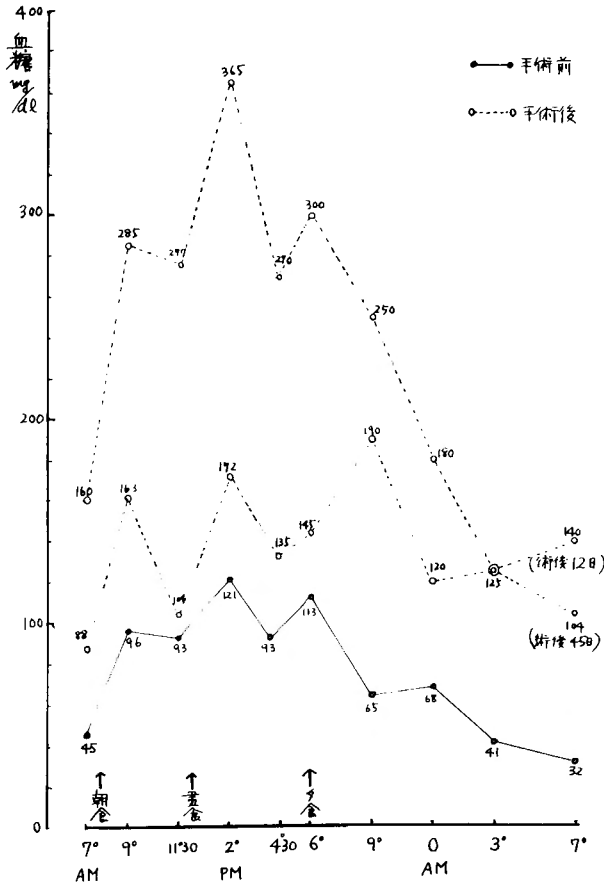


図4 術前、術後の血糖値日変動

平常通りに食餌及び間食を与えて、24時間にわたる血糖値の変動を見た。患者は、夜半より早朝にかけて、かなり長時間にわたり低血糖状態に置かれていることが分る(図4)。

⑤ Tolbutamid 試験

Tolbutamidを経口的に負荷して、血糖値の変動を観察した。対照例と比較して、両者の間に30分では、有意の差は認められないが、1時間では、対照例30%の低下に対して、本症では60%の血糖値の低下を認める(図5)。

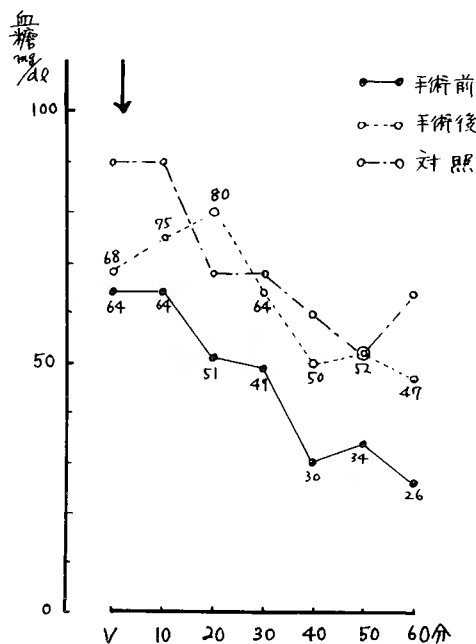


図5 術前、術後の Tolbutamid Test (Tolbutamid 1g経口負荷)

⑥ 副腎皮質ホルモンの影響

早朝空腹時に Predonison 30mg を負荷して、絶食状態で血糖値の変動をみると、投与後は徐々に上昇し、5時間後でも尚上昇値を保っている(図6)。

次に Predonison を負荷して絶食試験を行なつてみた。前日、Predonison 30mg内服して、午後3時以後の糖摂取を禁止している。翌朝7時には、血糖値は既に50mg/dl 以下に低下しているが、20時間経過しても、低血糖症状は現われない。そこで、更に90分の運動負荷 (stationary bicycle) を行ない絶食を27時間迄延長してみたが、結局発作は発現しない。その際、血糖値は30mg/dl 前後に低下しているにも拘わらず、意識は明瞭で、脳波に異常は認めない。副腎皮質ホルモンが、

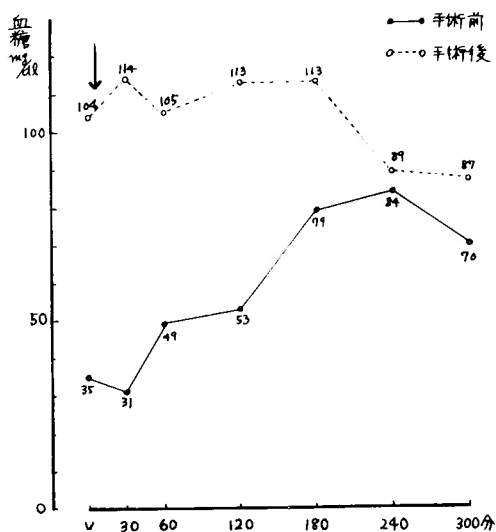


図6 術前、術後の副腎皮質ホルモン負荷試験 (Predonison 30mg内服)

低血糖症状の発現に対して抑制的に働いているのが分る。

3) 末梢血中 Insulin 量

血中 Insulin 量を、rat 横隔膜法及び脂肪法により測定した。静脈血中 Insulin 量は、空腹時は0.36mu/ccで正常値 (0.38mu/cc) の上界にあり、糖負荷20分後では0.81mu/cc と明らかに増加している。

臨床診断

過 Insulin 症を伴うラ氏島腫瘍。

手術所見及び術中検査所見

昭和39年8月19日、上腹部正中切開に横切開を加えて開腹し、膵体部、尾部及び頭部を広く範囲に授動して、前後両面より視触診により腫瘍を求めたが、容易に発見し得ない。ここで盲目切除を決意して、膵尾部を剝離転位したところ、膵尾尖部の裏面に拇指頭大の腫瘍を認めた。従つて、この腫瘍を含めて、膵尾切除術を施行した。尚この際に、胃、腸、肝、腸間膜等を精査したが、異所性、転移巣はなく、潰瘍形成も認められない。

術中、門脈系の Insulin 濃度を測定して、腫瘍剔出前後における変動を見た。膵尾部 (腫瘍の存在場所) からの静脈血を含む脾静脈血中量は、剔出前は0.33mu/ccであるが、剔出後は測定不能となつている。対照として採取した腸間膜静脈血中 Insulin 量は、剔出前で3.17mu/ccと脾静脈血中濃度より高い値を示している。

病理学的所見

肉眼的所見：膵臓の尾部から1cm頭側寄り、後腹膜側に $13 \times 10 \times 9$ mmの暗赤色、弾力性硬の腫瘤がある。周囲の正常膵組織とは肉眼的に境界明瞭であるが、結締組織等の被膜はなく、表面は平滑で、透明な薄膜に掩

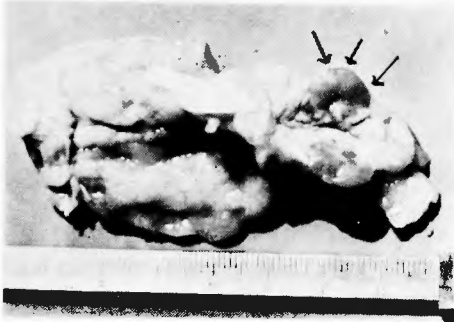


図7 切除した腫瘍及び膵尾部

われて、膵組織より突出している。断面は、大部分は暗赤色実質性で、中心部にやや灰白色の部分があり、腫瘍の周辺部では膵組織の入り混んでいるところもある(図7)。

腫瘍の重量は、1.2 gである。

組織学的所見：腫瘍の一部を腫瘍外組織と共に、10%中性ホルマリン及び Bouin 固定液に固定し、Haematoxylin-Eosin 染色及び Gomori 染色を行なつて見た。

H・E染色では、腫瘍組織は明瞭な被膜を有せず、直接に膵外分泌組織に接している。しかし、一部では薄い脂肪組織を介して接している部分が見られる。

腫瘍細胞は、大体巣状構造を示し、結合織と共に毛細血管により、大小種々の大きさに分画されている。これらの毛細血管は、よく発達した部分では、内腔は広く、Sinusoid を形成している。個々の腫瘍細胞は、

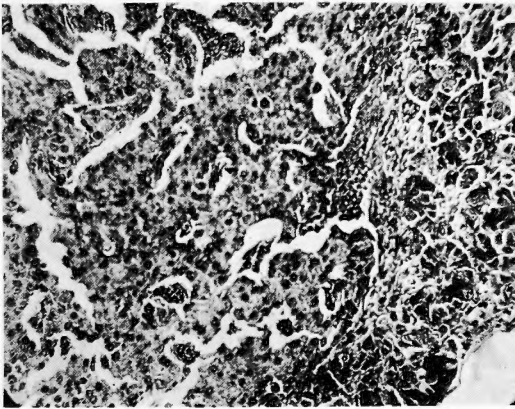


図8 ラ氏島腺腫 (H・E 染色弱拡大)

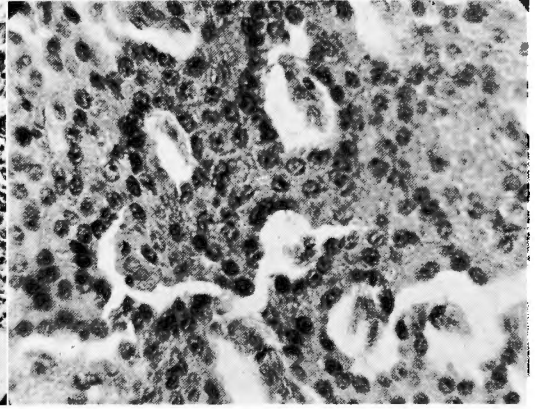


図9 ラ氏島腺腫 (H・E 染色強拡大)

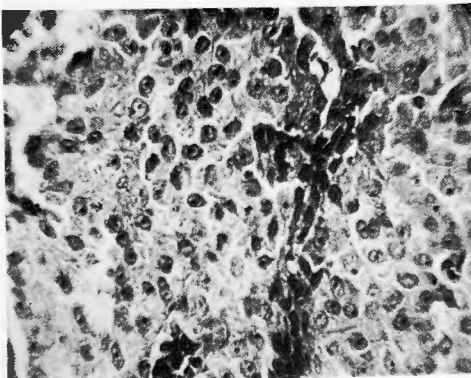


図10 ラ氏島腺腫 (Gomori 強拡大)

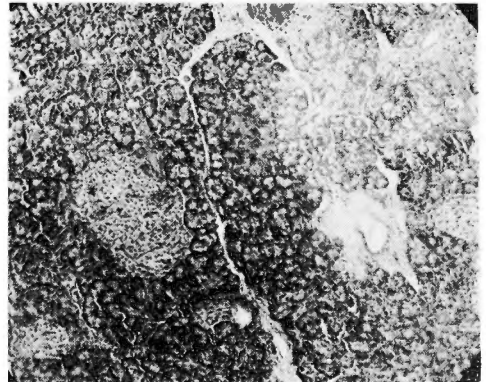


図11 腫瘍外膵組織中の Giant cell (H・E 染色)

境界は明瞭でなく、殆んど一塊をなし、或るものは索状の配列をなし、正常のラ氏島の細胞配列と良く似た構造を示している。細胞の大きさは、大体一定で、円形或は卵円形である。核の形、大きさは、正常細胞のそれと同等で、核小体も明瞭である。細胞質は、一般に明るく、細胞の異形性、分裂像も殆んど見られない。かかる点より、良性のラ氏島腺腫と考えられる(図8, 9),

Gomori 染色では、これらの腫瘍細胞の胞体内に β 顆粒に近い顆粒がわずかに見られるが、紅い α 顆粒は全く見られなく、 β 細胞性腺腫と考えられる(図10)。

腫瘍に接した脾組織では、外分泌部には病的変化はなく、特に圧迫された像も見られない。しかし、ラ氏島は一般に肥大し、所謂巨大島といわれる状態のものも観察される(図11)。Gomori 染色では橙色に染つた α 細胞がほぼ正常な比率で見られる。

肝臓では、肝細胞に病的変化は見られず(図12)、PAS 染色では多量の Glycogen 沈着を認める。

腫瘍及び剔出脾の Insulin 含有量: 腫瘍部では5,329

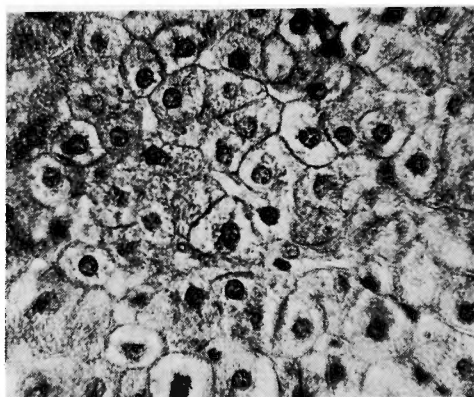


図12 肝臓 (H・E 染色強拡大)

u/g, 非腫瘍部では1,248u/g であり、腫瘍部の Insulin 量は正常脾組織に比べて約4.3倍の増量が確認される。

術後諸種検査所見

1) 術中、術後の血糖値の変動

術前血糖値は、早朝より糖の点滴により、100mg/dl 前後に維持されている。術中血糖値は、腫瘍剔出の直

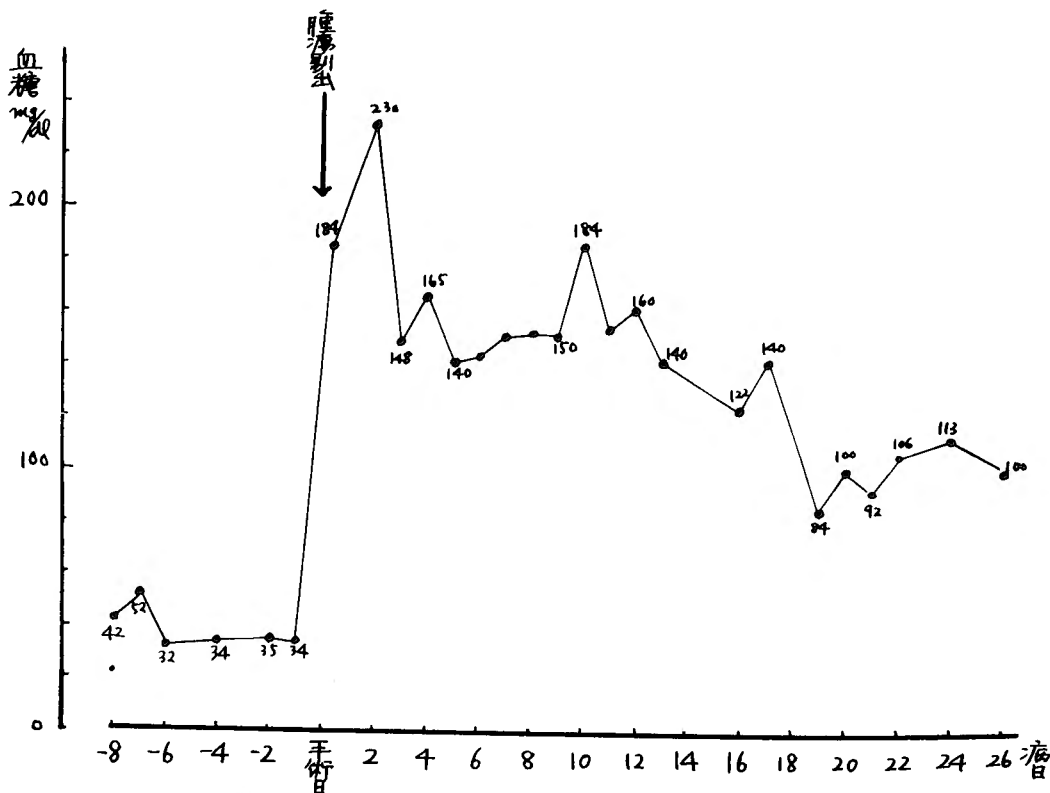


図 13 術前、術後の空腹時血糖値の推移

前は104mg/dl であるが、剔出1時間後では125mg/dl、2時間後では184mg/dl と著明に上昇している。この高血糖は、翌早朝でも尚230mg/dl と高値を持続しているが、その午後には150mg/dl とやや低下している。その後は、輸液、摂食により血糖値は容易に300~200mg/dl に上昇して、尿糖が証明されるような状態が続いているが、術後19日に至つて空腹時血糖値 84mg/dl とようやく落着をみせ、尿糖も認められなくなっている(図13)。

2) 空腹時血糖値及び絶食試験

空腹時血糖値は、術後19日より10ヵ月経過した現在でも110~80mg/dl と正常域にある。

絶食試験を術後40日に行なつてみると、27時間の観察では、血糖値は正常範囲にあり、脳波も正常で、低血糖症状も認められない。

3) 葡萄糖負荷試験

経口的糖負荷試験を術後30日、50日、6ヵ月後に施行した。術後30日の検査では、最高は300mg/dl、3時間値は165mg/dl で、術後50日でも、最高は240mg/dl、3時間値は150mg/dl と、所謂糖尿病型の糖同化曲線を示している。術後6ヵ月の検査では、最高182mg/dl、2時間130mg/dl であり、血糖調節機能は、ほぼ正常に復帰している。

静注法を術後49日に行なつてみたが、やはり糖尿病型の曲線を示している(図3)。

4) 血糖値日変動

術後12日では、血糖値は昼間では365~270mg/dl と著明に高く、尿糖も4.5g/dl 証明される。術後45日では、その曲線はやや落着き、尿糖も陰性となつている(図4)。

5) その他の血糖検査

Tolbutamid 負荷による血糖値の低下は、術前と比較して著明に減少している(図5)。

Prednison 負荷試験では、血糖値の上昇は認められない(図6)。

術後経過

術後経過は良好で、術後2ヵ月にて全治退院し、退院後は何等障害なく健康な家庭生活を営んでいる。

考 按

低血糖症とは、*外因性 Insulin その他血糖降下物質の投与なしに血糖の異常な低下を来し、その結果一定の症状を示すに至るものをいう。と木谷は定義している。この異常な低下の基準を、Conn は55mg/dl

(Follin-Wu 法)、40mg/dl (Somogyi-Nelson法)以下として、所謂 relative Hypoglycemia を除外する必要を強調している。このことは、低血糖に対することは、低血糖に対する感受性は、個体差が大きく、個体の置かれている状態、血糖降下速度によつても変化があるもので、血糖値と低血糖症状の間に必ずしも平行関係が見られないからである。例えば、Sunderman は糖尿病患者の Insulin 療法中高血糖にありながら Insulin shock を起す場合のあることを述べ、極端な場合には「低血糖なき低血糖症」の報告もなされている。従つて、「異常な低下」とは、低下速度を含めた、その個人の生理的条件に規制された概念であり、その基準をある値以下と限定することは殆んど不可能である。

1 低血糖症の分類

一概に、低血糖症といつても、その内容は広汎であり、この中でラ氏島腫瘍による過 Insulin 症の占める位置を概観してみる。

Spontaneous Hypoglycemia (低血糖症、特発性低血糖症)は、従来いくつかの分類がなされているが、その部分は病因論を基にした。Conn の分類を基に修飾されたものが多い。ここでは Conn, Craig, Duncan の分類を基とした木谷氏の分類を表2に掲げてみた。

ここで注意を要することは、低血糖症(Hypoglyce-

表2 低血糖の分類

1. ラ氏島の器質的変化
 - 1) β 細胞増加一過インシュリン症 (Organic hyperinsulinism)
 - ① ラ氏島腺腫
 - ② ラ氏島癌
 - ③ ラ氏島肥大増生
 - 2) α 細胞欠如
2. 肝性低血糖症
 - 1) 肝実質障害
 - 2) 糖原病
3. 下垂体前葉不全
4. 副腎不全
5. 甲状腺機能低下
6. 中枢神経系障害
7. 巨大な腫瘍(肉腫、線維腫)の存在
8. 機能的原因
 - 1) 機能性低血糖症
 - 2) 胃手術後低血糖症
 - 3) アミノ酸による家族性低血糖症
 - 4) 本態性乳幼時低血糖症
 - 5) 腎性糖尿
 - 6) 授乳
 - 7) 過激な運動

mia)と過 Insulin 症 (Hyperinsulinism) は完全に同義語でないことである。低血糖症は、異常な低血糖値を示すすべての臨床像に対して使用されるべきもので、過 Insulin 症とは、血中 Insulin 量の増量を証明し得る場合、即ちラ氏島β細胞の器質的変化による低血糖症 (organic Hyperinsulinism) にのみ限られるべきものである。Groen は Functional Hypoglycemia では血中 Insulin が増量していないことを実証している。

II 統計的観察

ラ氏島腫瘍には、主としてβ細胞よりなり Insulin を分泌する functioning Tumor と、非β細胞よりなり Hormon 分泌を行なわない non-functioning Tumor がある。活動性腫瘍に就ては、Crain & Thorn (1949) は 258 例の、Howard 等 (1950) は 398 例の文献的考察を試みており、現在ではその数約 600 例に達しているといわれている。一方、本邦における活動性腫瘍の報告は、1933 年三宅の剖検例を嚆矢として、現在迄に、手術または剖検により診断の確定したものは、本例を含めて約 33 例である。以下内外の文献を対比しつつ、統計的観察を行つてみる。

発生頻度

Lopez-Kruger & Dockerty によれば、Mayo Clinic に於ける 10,314 例の剖検中ラ氏島腫瘍は 44 例の 0.4% で、この 44 例中活動性腫瘍は 8 例の約 20% であつた。Howard の統計でも剖検により確認されたラ氏島腫瘍 174 例中、活動性のものは 53 例の 30% である。しかし、手術により診断可能となつた現在では、活動性腫瘍の占める率は更に大きくなつてゐる。Howard は手術、剖検により確認された全ラ氏島腫瘍 398 例中、活動性のものは 264 例の、実に 66% に達していると述べている。

年令、性

年令分布は、外国では 1~68 才で、40~50 代に最も多い、一方本邦では 11~66 才で、40 才以降の中老年に最も多い。

性別では、外国では男女の差は殆んどないが、本邦では圧倒的に男性に多く、男性 28 例、女性 5 例である。

臨床症状

Insuloma の臨床症状について、Crain & Thorn は 193 例の統計を表 3 のよう示している。しかし、これらの症状は何れも本症に特有なものでなく、低血糖に基づく臨床症状である。

腫瘍について

表 3 ラ氏島腺腫の症状

意識消失	58%
騒動状態	54%
脱力及び疲労	41%
昏 睡	40%
発 汗	36%
仮睡、無感覚	35%
め ま い	30%
視力障害	30%
健 忘 症	28%
痙 攣	24%
多 動	20%
頭 痛	20%
震 顫	18%
空腹感	14%
バビンスキー反射陽性	13%
知覚異常	13%
感応性亢進	11%
一時的半身不随	10%
腹 痛	8%
動 悸	3%

Crain & Thorn. Medicine 28 : 427. 1949

腫瘍の発生部位は、Howard によれば、膝尾部がやや多いが、頭部、体部にも比較的一様に分布している。本邦 33 例における発生部位は、頭部 6 例 (18.1%)、体部 11 例 (33.4%)、尾部 16 例 (48.5%) で、体尾部を合すると 81.9% に達し、手術に好都合な所見を呈している。

腫瘍の大きさは、Howard の統計では平均 1~2 cm であるが、Lopez-Kruger & Dockerty は 0.25 cm の小腫瘍を、Brunschwig は 13×10×15 cm、673 g の巨大腫瘍を記載している。本邦では、小指頭大より拇指頭大のものが多い。

腫瘍の数は、Howard の統計では単発性 87.4%、多発性 12.6% となつてをり、本邦では単発性 87.8% (29 例)、多発性 12.2% (4 例) となつている。

組織像は、Howard の報告では 398 例中、良性腺腫 313 例 (78.6%)、疑悪性腺腫 48 例 (12.1%)、癌は 37 例 (9.3%) にみられる。本邦では、悪性像を示したものは、33 例中 3 例 (9.0%) ではば同率を示している。

腫瘍の Insulin 含有量は、Marble によれば 3~100 u/g で、本症例では 5.329 u/g である。

III 過 Insulin 症の症状

臨床症状は、腫瘍の Insulin 過剰分泌による血糖調節機能の障害に起因するもので、その程度は軽度のものより、低血糖死を来すものまで多様である。一般に症状の軽重は、腫瘍の大きさと、腫瘍の Insulin 含

有量と必ずしも平行関係はなく、Insulin の Turn-over の速度と分泌機序の不規則さが症状の軽重に最も関わりあるものと考えられている。

Conn をはじめ多くの学者は、低血糖症状は血糖値の高低にのみよるものでなく、血糖の下降速度と低血糖の持続時間に平行すると考えて、症状を次のように分析している。血糖が急速に下降する場合には、早期に自律神経系症状が前景に現われ、頭痛、腹痛、発汗、嘔気、嘔吐、顔面蒼白、動悸、空腹感等の症状が優位にみられる。これは、血糖の急激な下降に際し、生体が、自律神経を介して Adrenalin 物質を放出する Hyperadrenalinism のためと理解されている。これに対し、血糖の下降が緩慢でも長時間低血糖状態に留る場合には、中枢神経症状、すなわち、頭痛、視覚異常、性格変化、異常行動、運動不安、振顫、失語症、半身麻痺、痙攣、昏睡等の症状が優位にみられる。これは、長時間の低血糖により、脳に代謝障害が生ずるためと理解されている。

Organic Hyperinsulinism の発作症状は、主として中枢神経型のものであるが、多くの場合この2つの型の組合せとして、まず自律神経系症状が前景に、次いで中枢神経系症状が合併した型をとってくるものが多い。

これらの症状は糖の投与によりたちまち消失するものであるが、低血糖発作が反覆する場合、大脳皮質及び脳幹神経細胞群は器質的な変化を起して、各種の神経症状及び精神的荒廃を永久的に残すことがある。これらの障害として、言語障害、無目的な動作、運動、失調、搐搦、緊張性痙攣、Jackson 癲癇、痴呆、拒否症、片麻痺、人格の変化等が報告されている。

IV Insulin 症の病態生理

発作発現の原因

発作時の症状はすべて中枢神経系の障害に基づくので、この神経組織は燃料としてもつばら糖質を利用している。Himwich 等は、糖尿病の場合に他の組織はことごとく脂肪を燃焼している場合でも、脳だけは糖を燃焼しつづけると述べ、更に Jensen は、in vitro では多数の葡萄糖の中間代謝産物が葡萄糖と同様に利用されるが、in vivo に於てはかかる中間代謝産物は全く無効であることを証明している。一方神経組織は、ほとんど Glycogen を有しておらず、僅に存在する Glycogen も神経組織では energie の pool であるより、むしろ組織の構成成分をなしていると考えられており、この僅かの Glycogen も危急の場合に動員出来る

かどうか疑問である。すなわち中枢神経は刻々血液から供給される葡萄糖に依存している組織である。かかる理由で、血糖低下は直ちに脳の代謝を障害し、本症の発生せしめる原因となると考えられる。

Himwich 等は、内頸動脈血と静脈血の酸素含量を比較して、脳の利用する酸素量を測定して、脳の酸化過程の低下が発作発現の主要因であると述べている。その後多くの研究者は、本症の神経症状の強さは、血糖値と平行関係を保たず、むしろ脳の酸素容容と平行し、これはまた脳波の変化と一致する点より、脳の無酸素症 Cerebral Anoxia が低血糖症状の直接原因であると主張している。

その他、脳血管の痙攣説 (Ferraro and Tervist)、脳の Acetylcholin 増生説 (Feldberg) 等が発作発現の原因として挙げられている。

低血糖発作の際に血清 K の低下が起ることが、Harrop & Benedict により発見され、本症でも同様な結果を認めている。この機序は複雑で今日なお明らかでないが、K が細胞外液相より細胞内及び肝内に shift するためであろう。この移動は Insulin の糖酸化、Glycogen の合成、組織蛋白の合成作用によるもので、その何れの過程に於ても K を必要とするからである。しかし、この Insulin の作用は低血糖に対する epinephrin 及び副腎皮質 Hormon の反射性分泌によるとする者もある。何れにしても、K の欠乏は Acetylcholin の合成、放出及び除去を抑制して、筋の弱力及び麻痺を来すことは周知の事実である。かくして、低 K 血症は低血糖症状の一部を説明しているが、これが主因とは考えられない。

上述の如く、発作発現の原因は、多くの因子が複雑にからみ合ったものであるが、その基本をなすものは、脳の唯一の燃料である糖の欠乏、それによる脳の代謝の減退、次いで脳機能の減衰である。

症状の発現順序

Howard 等は、低血糖発作は中枢神経の発生学的に新しい高等な部位から障害され、初めの間は可逆的であるが、次第に古い原始層を犯し、ついに非可逆的となると説いている。症状の発現は、先づ大脳皮質が侵され、大脳基底核及び視床下への抑制が解かれる、次いで中脳症状が現われ、更にこれらの症状は赤核以下の脳幹、延髄の症状と交替する。このことは、灰白質は白質より2倍の糖質と酸素の供給を必要とし、中でも最高の連合中枢は、更に多くの energie を必要としている。即ち、高い中枢ほど energie の需要量が大き

その反面糖や酸素の欠乏に弱いということで説明されよう。

次に低血糖症状が糖投与により恢復する場合は、発現時の症状を逆にくりかえし、下等な中枢ほど早く恢復する。

V 過 Insulin 症の診断

過 Insulin 症は、その奇異な精神症状により癲癇、神経症、脳血管系疾患、脳腫瘍、Hysteri 等と誤診され精神科、内科で治療を受ける場合が多いことは、注意を要する。本症の最も確定的な診断は、血中 Insulin 濃度の測定である。しかし、これが一般に行なわれ難い現在では、次の事項が診断の規準となる。

1) Whipple's Essential Triad

過 Insulin 症が疑われるとき、多くの場合、これによつて診断が可能であるとさえ言われている。この Triad は次の通りである。① 低血糖発作は、早朝空腹時或は激しい精神的、肉体的運動後、または両方に伴なつて起る。② 発作中の血糖値は、50mg/dl 以下であり、12~14時間絶食後の血糖値は50mg/dl 以下である。③ 発作は糖の経口投与又は静注により、急速に恢復する。

2) 空腹時血糖値と絶食試験

Conn は空腹時血糖値が50mg/dl 以下であり、又しばらく低糖質食を与えて、空腹時血糖値が40mg/dl 以下であれば、Organic Hyperinsulinism と判断してよいと述べ、この空腹時血糖値を重要視している。

絶食試験による発作の誘発は、簡単な検査であるが、過 Insulin 症の診断で最も信頼出来る方法として、諸家に重要視されている。その理由は、Spontaneous Hypoglycemia の70%を占める Functional Hypoglycemia と Organic Hyperinsulinism とは殆んどこれで鑑別し得るからである。Functional Hypoglycemia は食後の過血糖に対する反応として、多くの場合神経性のもので、結局は迷走神経刺激によるものと考えられている。迷走神経刺激は直接的にはβ細胞を刺激して Insulin を分泌せしめ、間接的には肝の Glycogen の分解を刺激して Insulin の反応性分泌を惹起せしめる。従つて、その症状は食後2~4時間に起り、数十分以内に自然に緩解し、血糖値も正常に復する一過性のもので、空腹時に発作を見ない点より Organic Hyperinsulinism とは本試験により明らかに区別し得る。

絶食試験の方法は、種々変法が報告されているが、Conn の方法を述べてみる。先ず誘発食（炭水化物50g、蛋白50g、総熱量1,200cal）を試みると、ラ氏島腫瘍

が存在する場合には、大抵48時間以内に早朝空腹時に有意な低血糖値を示す。もし、3日経過しても低血糖症状の現われない場合には、第4日に絶食、第5日に運動負荷を行なう。この5日間の全過程で低血糖症状の現われない場合には、Organic Hyperinsulinism を否定することが出来ると述べている。

3) 葡萄糖負荷試験

Soffer, Whipple は過 Insulin 症における糖負荷曲線の過半数は糖尿病型を示すことを指摘している。過 Insulin 症における糖同化曲線はその定型を low flat curve とする人も多いが、同一患者においてさえ low flat curve から high plateau curve 迄種々の移行型が得られることを指摘して、診断上の価値を疑問視している人も少なくない。

4) 血中 Insulin 量の測定

過 Insulin 症の診断上、絶対的価値を有する検査のない現在、血中 Insulin 濃度増加の証明は、最も価値のある検査ということが出来る。測定方法としては、Jemmill の横隔膜法と下垂体、副腎剔出 rat 法の Bioassay が知られている。

最初に、ラ氏島腫瘍に於て血中 Insulin 量の増加を確認したのは、Willebrand & Groen (1954) で、11例中の7例は正常値の上界、1例はその上昇を認めたと報告している。本邦でも、小坂 (1957)、木谷 (1958)、沖中 (1961) によりその増加が確認されている。本症例に於ても、横隔膜法及び脂肪法により、血中 Insulin 濃度が0.81mu/cc (正常値0.38mu/cc) と増加しているのを確認した。

現、Organic Hyperinsulinism に於て血中 Insulin 量の測定は、β細胞の機能を知る上重要な検査である。しかし、現在行なわれているこの測定値は、Insulin に Insulin-Inhibitor 或はその他の因子を含めた Insulin-like-Activity を Glucose Uptake 値で現わしていることから、β細胞より分泌された Insulin が Insulin-Inhibitor により低値を示す場合のあること、inactivieren された Insulin が随時 activieren されその効力を発揮する場合のあること等を当然考慮しなければならない。とはいうものの、Inhibitor の問題が未解決の今日では、血清中の Insulin-like-Activity の測定が、本症診断の決め手と云えよう。又一方では、血清中の Insulin-Inhibitor を取り除いて高められた Insulin-Activity を測定するより、むしろ意義のあることかも知れない。

VI 過 Insulin 症の治療及び予後

発作は糖摂取によつて一時的に寛解し、Hormon 療法によつても或る程度の効果を期待することが出来るが、その何れも根治的療法ではない、Organic Hyperinsulinism の診断が確定すれば、速やかに手術を行なうべきで、それは次の理由に基づいている。

- 1) 腫瘍が良性で、剔除が可能ならば、完全に治癒せしめることが出来る。
- 2) 放置すれば、中枢神経系に不可逆的器質的变化を起す可能性がある。
- 3) 薬物療法は、十分な効果が期待出来ない。
- 4) 発作を予防するため、多食となり、肥胖症を併なつて来る。
- 5) 発作は、Adrenalin 分泌亢進をしているため、冠動脈血栓を来す場合がある。
- 6) 良性腫瘍でも、悪性化の危険がある。

過Insulin症の手術では、腫瘍の発見が生命である。その探索には、臍頭部、体尾部の授動を充分に行ない、精細な視、触診を行なう必要がある。又注意すべきことは例え腫瘍を1コ発見し得た場合でも、10~15%に多発性腺腫の存在すること、又異所性腺腫の存在を常に念頭に置き、手術野を精査すべきである。

活動性腫瘍の探索の方法として、沖中氏は、術中門脈系の Insulin 量を測定して、臍尾部（腫瘍存在部）からの静脈血を含む脾静脈血中量 1.54mu/cc と、結腸間膜静脈血中量 0.84mu/cc の間に著明な差を認めて、この方法は腫瘍の存在場所を知る上に価値があると報告している。吾々も同様に門脈血中 Insulin 量の測定を行なつたが、両者の間に有意の差は認められなかつた。最近 Insulin の定量法が進歩したとはいえ、幾多の煩雑性と時間的制約を受け、確実性という点で更に進歩の望まれる今日では、直ちに術中の利用価値は認めないが、将来、Insulin 量の測定が迅速且確実に行なわれるようになれば、腫瘍の発見に役立ち、腫瘍を取り残すこともなくなると思われる。

手術術式には、次の方法がある。

- 1) 核出、切取。
- 2) 尾部切除。
- 3) 尾側亜全摘。腫瘍が発見できない場合に、比較的発生率の高い体部、尾部を広範囲に切除する方法で、盲的切除 Blind Resection という。本術式は、Organic Hyperinsulinism のほか、Hyperplasia、慢性膵炎、Functional Hypoglycemia において、ラ氏島の絶対数を減少せしめる目的で行なわれる。
- 4) 臍全摘。尾側亜全摘でも症状の軽減しない時は

全摘が行なわれている。

予後は、術後死亡率は腫瘍の核出で 9%，臍亜全摘でも 14% と比較的到低く、しかも手術の成功により低血糖症状より完全に開放される点より、必ずしも悲観的とは云い難い。

結 語

53才の男子が、早朝の意識喪失発作を訴えて来院した。

早朝空腹時血糖値が 32~46mg/dl と異常に低いこと、絶食により発作が誘発出来ること、血中 Insulin 量が 0.81mu/cc（正常値 0.38mu/cc）と増加していること等より過 Insulin 症を伴うラ氏腫瘍の診断を下した。

手術により、臍尾部より 13×10×9 mm の腫瘍を剔出し、腫瘍中 Insulin 量が 5.329u/g と増量していることを実証し、組織学的所見より多細胞性腺腫と診断した。

術後は低血糖症状より完全に開放され、糖代謝も正常に復帰した症例を報告した。

この症例を中心に文献的考察を試みてみた。

稿を終るにあたり、ご校閲ご指導を賜つた木村忠司教授に深謝致します。

本論文の要旨は、昭和40年5月97回近畿外科学会にて発表した。

文 献

- 1) Breidahl et al. : Hyperinsulinism. Ann. Surg. **142** : 698, 1955.
- 2) Breidahl et al. : Clinical Aspect of Hyperinsulinism. J. A. M. A. **160** : 198, 1956.
- 3) Conn : The Spontaneous Hypoglycemia. J. A. M. A. **115**, 1669, 1940.
- 4) Crain & Thorn : Functioning Pancreatic Islet Cell Adenoma. Med. **28** : 427, 1949.
- 5) Ferro et al. : Am. J. Phys. **96** : 103, 1939.
- 6) Feldberg : J. Phys. **103** : 367, 1945.
- 7) Feldberg : Phys. Rev. **25** : 596, 1945.
- 8) Friesen et al. : Fibrogenic Mesodermal Tuor, unusual cause of Hyperinsulinism. Am. J. Surg. **99** : 420, 1960.
- 9) Friedlander : Hyperinsulinism in Pancreatic or Biliary and Gastrointestinal Disease. J. A. M. A. **177** : 300, 1961.
- 10) Harris : Hyperinsulinism and Dysinsulinism. J. A. M. A. **83** : 729, 1924.
- 11) Howland et al. : Dysinsulinism. J. A. M. A. **93** : 671, 1929.
- 12) Himwich et al. : Proc. Soc. Exp. Bio. Med.

- 26 : 496, 1932.
- 13) Himwich et al. : Endocrin. **21** : 800, 1937.
- 14) Howard et al. : Hyperinsulinism and Islet Cell Tumor of Pancreas. Int. Abst. Surg. **90** : 417, 1950.
- 15) Judd et al. : Hyperinsulinism. J. A. M. A. **101** : 99, 1933.
- 16) Jensen : Insulin its Chemistry and Physiology London Oxford Univ. Press. 1938.
- 17) Lopez-Kruger : Tumor of the Islets of Pancreas. Surg. Gynec. Obst. **85** : 495, 1947.
- 18) Marble et al. : Islet Cell Tumor of Pancreas with Hyperinsulinism. Eng. J. Med. **235** : 637, 1946.
- 19) McMillian et al. : Islet Cell Tumor of Pancreas. Am. J. Surg. **82** : 759, 1951.
- 20) Markowitz et al. : Functioning Islet Cell Tumor of the Pancreas. Ann. Surg. **154** : 877, 1961.
- 21) De Peyster et al. : Surgical Aspects of Spontaneous Hypoglycemia due to occult Insuloma. Arch. Surg. **67** : 330, 1953.
- 22) Re Mine et al. : Hyperinsulinism. Am. J. Surg. **99** : 413, 1960.
- 23) Robert et al. : Progress in the Diagnose and Surgical Treatment of Insulin Secreting Tumor of the Pancreas. Surg. clin. North. Am. **43** : 79, 1963.
- 24) Sundermann et al. : Studies of Serum Electrolytes. J. Clin. Int. **11** : 1261, 1932.
- 25) Traisman et al. : Spontaneous Hypoglycemia Treated by Partial Pancreatectomy. Ann. Surg. **156** : 743, 1963.
- 26) Wilder : Carcinoma of the Island of the Pancreas. J. A. M. A. **89** : 318, 1927.
- 27) Womack et al. : Adenoma of the Island of Langerhans with Hypoglycemia. J. A. M. A. **97** : 831, 1931.
- 28) Whipple : Present-day Surgery of the Pancreas. New Eng. J. Med., **226** : 515, 1942.
- 29) Zollinger et al. : Primary peptic Ulceration of the Jejunum associated with Islet Cell Tumor of the Pancreas. Ann. Surg., **142** : 709, 1955.
- 30) 葛谷 : 著明な低血糖を併なわない低血糖症. 日消会誌, **38** : 810, 1939.
- 31) 郭宗注 : 膵臓腺腫による低血糖症の一治験例. 外科, **13** : 288, 1951.
- 32) 木谷威男ほか : ラ氏島腫瘍による過インシュリン症. 日本臨床, **16** : 121, 1958.
- 33) 木谷威男ほか : 低血糖症内分泌のつどい, **10** : 61, 1958.
- 34) 木本威男ほか : Insuloma, 外科診療, **2** : 105, 1960.
- 35) 木本威男ほか : Insuloma 外科診療, **5** : 431, 1963.
- 36) 勝木司馬之助ほか : 過 Insulin 症の2例. 糖尿病, **7** : 1, 1964.
- 37) 三宅 仁 : 自発性低血糖患者にみられた膵ランゲルハンス島腺腫の1例. 東医会誌, **47** : 813, 1933.
- 38) 棟方ほか : 自発性低血糖症の1例. 日消会誌, **35** : 1021, 1936.
- 39) 前川賢三ほか : 低血糖症状を呈した膵臓ラ氏島細胞腺腫の1例. 外科, **16** : 443, 1954.
- 40) 成田鉄藏ほか : 臨床神経学, **4** : 535, 1964.
- 41) 沖中重雄ほか : ラ氏島腫瘍と過 Insulin 症. 最新医, **16** : 967, 1961.
- 42) 尾山 力 : 膵ランゲルハンス島細胞腫の麻酔経験. 外科, **26** : 999, 1964.
- 43) 奥村昌明ほか : 過インシュリン分泌症の3例. 外科治療, **11** : 618, 1964.
- 44) 佐分利六郎ほか : 自発性低血糖を伴なつた膵ランゲルハンス島細胞腫の1治験例. 治療, **44** : 1182, 1962.
- 45) 砂田輝武ほか : 膵島腺腫の手術治験例. 外来診療, **7** : 497, 1965.
- 46) 高木邦雄 : 膵ランゲルハンス島腫瘍について. 外科, **15** : 593, 1953.
- 47) 垂井清一郎ほか : ラ氏島腫瘍の臨床. 日本臨床, **20** : 1181, 1962.
- 48) 吉川清彦ほか : 膵臓ラ氏島の瀰漫性増生による低血糖症. 内科, **2** : 184, 1958.
- 49) 吉川謙蔵ほか : 自発性低血糖症を伴なるランゲルハンス島細胞腺腫の1例. 外科診療, **3** : 590, 1961.
- 50) 吉田秀雄 : Hyperinsulinism, 内科, **10** : 178, 1962.
- 51) 吉田秀雄ほか : 膵内分泌機能検査法. 日本臨床, **20** : 595, 1962.
- 52) 山吹隆寛ほか : ラ氏島腫瘍の1治験例. 日本臨床, **22** : 1626, 1961.
- 53) 脇坂順一ほか : Insuloma について. 消化器病の臨床, **6** : 538, 1961.